

**HÄUFIGKEIT UND ART VON VERKALKUNGEN
BEI VERSCHIEDENEN
BRUSTDRÜSENERKRANKUNGEN
— EINE SIMULTANE UNTERSUCHUNG AN
PARAFFINGEWEBEBLÖCKEN UND
HISTOLOGISCHEN SCHNITTPRÄPARATEN —**

ROBERT ANGSTER

München

1986

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Vorstand Prof. Dr. med. M. Eder
und
aus der Pathologie Starnberg

Gemeinschaftspraxis:

Dr. med. H. Finsterer

Prof. Dr. med. K. Pielsticker

Prof. Dr. med. K. Prechtel

Dr. med. H. Weitz

HÄUFIGKEIT UND ART VON VERKALKUNGEN BEI VERSCHIEDENEN
BRUSTDRÜSENERKRANKUNGEN
- EINE SIMULTANE UNTERSUCHUNG AN PARAFFINGEWEBEBLÖCKEN
UND HISTOLOGISCHEN SCHNITTPRÄPARATEN -

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
ROBERT ANGSTER
aus
München
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Prechtel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Eder

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.11.1986

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1.0 E I N L E I T U N G	1 - 3
1.1 Entwicklung der Mammographie in Klinik und Pathologie	1
1.2 Zielsetzung der Arbeit	3
2.0 M A T E R I A L	3 - 4
3.0 M E T H O D I K	4 - 6
3.1 Röntgentechnik	4
3.2 Histologietechnik	4
3.3 Mikroskopieauswertung	4
3.31 Fibroadenom	5
3.32 Mastopathien	5
3.33 Carcinome	6
3.4 Röntgenauswertung	6
4.0 E R G E B N I S S E	7 - 15
4.1 Population	7
4.11 Fibroadenome	7
4.12 Mastopathien	7
4.13 Carcinome	8
4.2 Kalzifikationen	8
4.21 Histologie	8
4.211 Fibroadenome	9
4.212 Mastopathien	9
4.213 Carcinome	10
4.22 Paraffin-Gewebeblock	12
4.221 Fibroadenome	12
4.222 Mastopathien	13
4.223 Carcinome	14
5.0 D I S K U S S I O N	15 - 29
5.1 Vorbemerkung zur Diagnose und Prognose des Mammacarcinoms	15
5.2 Kalknachweis in der Radiologie bei Mammaerkrankungen	17
5.3 Kalknachweis in der Histologie	21
5.31 Fibroadenom	22
5.32 Mastopathie	24
5.33 Carcinom	25
6.0 S C H L U ß F O L G E R U N G	29 - 30
7.0 L I T E R A T U R	31 - 36

A N H A N G

Abbildungen 1 - 12
Lebenslauf

1.0 EINLEITUNG

1.1 Entwicklung der Mammographie in Klinik und Pathologie

LEBORGNE beschrieb 1951 spezifische Kalkablagerungen in verschiedenen bösartigen Geschwulsttypen der Mamma und räumte derartigen Verkalkungen erstmalig einen hohen Stellenwert für die röntgenologische Diagnose des Mammacarcinoms ein. Die Mammographie ist im Laufe der Jahre technisch verfeinert worden und hat als einfach durchzuführende, nicht invasive und somit - vom möglichen Strahlenschaden einmal abgesehen - den Patienten nur gering belastende Routineuntersuchungsmethode in den Krankenanstalten und in der ambulanten Praxis Eingang gefunden. Unbestritten ist heute ihre Bedeutung als diagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung von tumorösen Prozessen. Bei der radiologischen Diagnostik des Brustdrüsengewebes kommt hinzu, daß nicht nur eine Aussage über die Schattierungen der Gewebedichte, sondern darüber hinaus auch eine Aussage über Vorkommen und Art von Verkalkungen gegeben werden kann. In der Tat ist der Mikrokalk oft die erste Leitfährte zur Diagnose Mammacarcinom.

Da die bisherigen Heilerfolge des Mammacarcinoms - die vorrangige böse Geschwulst der Frau - unbefriedigend geblieben sind, ist die Diagnostik intensiviert worden, um frühzeitiger und damit eventuell rechtzeitiger zur Therapie schreiten zu können. Das Ziel ist, möglichst kleine Carcinome bzw. deren noch nicht invasive Vorstufen vor dem Auftreten einer klinischen Symptomatik zu erfassen und durch sofort anschließende chirurgische Behandlung eine möglichst sichere Heilung zu erreichen. Eine Verwirklichung dieser Vorstellung ist möglich, da sich eine relativ große Anzahl von nicht invasiven und invasiven Carcinomen frühzeitig im Mammogramm durch Kalkinkrustationen zu erkennen gibt.

Mit der Bedeutung des Kalknachweises im Röntgenbild ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Radiologen, Operateur und Pathologen angesprochen worden, denn angesichts dieser Erkenntnis war man gezwungen, das diagnostische Vorgehen kooperativ zu gestalten. Dem Radiologen gibt ein auffälliges Kalkbild Veranlassung, einen weiteren diagnostischen Schritt, nämlich i.a. eine zytologische und/oder histologische Untersuchung einzuleiten. Aber nur in enger Zusammenarbeit der einzelnen Fachdisziplinen liegt die Sicherheit, den ursprünglich auffälligen Gewebeabschnitt wirklich erfaßt zu haben. Das kooperative Vorgehen spielt im besonderen bei der Entdeckung kleiner, nicht einwandfrei palpabler Carcinome überragende Bedeutung, da einerseits der Chirurg erst mit Hilfe einer Gewebemarkierung oder exakten Topographiebeschreibung in der Lage sein wird, den verdächtigen Herd aufzufinden und andererseits der Pathologe wiederum bei einem größeren Gewebeexziseat mit einer Markierungshilfe eine rasche gezielte Untersuchung vornehmen kann. Dabei bedient man sich der sog. Präparatradiographie. Das exzidierte Gewebestück wird unmittelbar nach Entnahme geröntgt, um gewärtig zu sein, daß die vom Radiologen mammographisch erfaßte suspekte Verkalkungszone bei der vom Chirurgen durchgeführten Exzisionsbiopsie wirklich aufgefunden worden ist. Der Morphologe kann mit Hilfe des Präparatradiogramms vorrangig die verdächtige Zone untersuchen. Dadurch wird eine umfassende und zuverlässige histologische Diagnose sowie eine exakte Bewertung der mammographisch verdächtigen Verkalkungen durch den Pathologen ermöglicht.

Mit Integrierung des Röntgen in die Mammadiagnostik hat sich zwangsweise die Frage gestellt, welche Wertigkeit dem Kalknachweis zukommt und ob auf das Carcinom charakteristische oder gar spezifische Kalkmuster zutreffen. Die Interpretation der Kalkschattierungen ist anfangs nur am in-vivo-Mammogramm vorgenommen worden. Erst mit

Einführung des postoperativen Präparateradiogramms ist begonnen worden, vergleichende Untersuchungen und Auswertungen von Röntgenbildern und morphologischen Befunden anzustellen.

1.2 Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wird eine Übersicht über Häufigkeit, Art, Größe, Lagebeziehung und Aussehen von Mikroverkalkungen in exzidiertem Gewebe (Tumorprobeexstirpate) gut- und bösartiger Brustdrüsenveränderungen gegeben. Dabei steht das histologische Bild dem radiographischen Bild des in Paraffin eingebetteten Präparates gegenüber.

2.0 MATERIAL

Zur Auswertung kommen 885 Mammagewebeexzisate von 521 Frauen, welche zu 521 pathologisch-anatomischen Diagnosen, aufgegliedert in Fibroadenom, Mastopathie und Carcinom, geführt haben. Dabei handelt es sich um ein fortlaufend erfaßtes, nicht weiter selektiertes Biopsiegut am Pathologischen Institut der Universität München in der Zeit vom September 1975 bis April 1976. Es liegt ein heterogenes Untersuchungsgut mit Patientinnen aus dem Großraum München, aus Ober- und Niederbayern und dem bayerischen Schwaben zugrunde. Die operativen Eingriffe sind sowohl an der Universitätsklinik wie auch an Krankenhäusern unterschiedlicher Versorgungsstufen und vereinzelt in ambulanter Praxis vorgenommen worden. Präoperative Befunde sind von Ausnahmen abgesehen nicht bekannt.

Bei den 521 durchgeführten Exzisaten sind bis zu fünf Gewebeteile entnommen und in Paraffin eingebettet worden. Bei einer Reihe von Patientinnen sind gleichzeitig mehrere histologische Diagnosen kombiniert gefunden worden. Für die Auswertung ist eine einzige Schwerpunkt-

diagnose festgelegt worden.

3.0 METHODIK

3.1 Röntgentechnik

Das exzidierte Gewebe ist nach üblicher ein- bis zweitägiger Fixierung in 10%igem Formalin (Handelsware, ohne Neutralisierung) in Paraffin eingebettet worden.

Jeder Gewebeblock (Dicke des eingeschlossenen Gewebes etwa 10 mm) ist geröntgt und danach histologisch in einzelnen Schnittstufen von ca. 4 μ Dicke aufgearbeitet worden.

Für die Röntgenaufnahmen der Gewebeblocke sind Folienfilme (Agfa Memoray T-3-DN) benutzt worden. Als Aufnahmegerät stand das FAXITRON 804 (Hewlett Packard) zur Verfügung. Die Belichtungszeit betrug bei 25-30 Kilovolt zwischen 6 und 10 sec abhängig von der Gewebedicke, die Entwicklungszeit ca. 60 sec.

3.2 Histologietechnik

Die histologischen Schnitte sind jeweils mit Hämatoxylin-Eosin und nach der Kossa-Methode (5% Silbernitratlösung bis zu zwei Stunden unter künstlicher Beleuchtung) mit Gegenfärbung durch Kernechtröt gefärbt worden.

Die Auswertung der histologischen Schnitte und Röntgenbilder erfolgte durch ein Untersucherpaar.

3.3 Mikroskopieauswertung

Bei der mikroskopischen Beurteilung wird eine Klassifizierung der einzelnen Krankheitsbilder mit zusätzlich qualitativer und semiquantitativer Bestimmung

der Gewebeverkalkung vorgenommen.

3.31 Fibroadenome

Die Fibroadenome werden unabhängig von der Größe in intrakanalikuläre, perikanalikuläre und gemischte Typen eingeteilt, wobei zusätzlich floride und fibröse bzw. hyaline Stadien unterschieden werden.

Der Begriff florides Fibroadenom bedeutet, daß ein saftreiches, i.e. mucopolysaccharidreiches Mantelgewebe imponiert, welches als Ausdruck einer lokalen Östrogenstimulation aufgefaßt werden kann. Demgegenüber ist das fibrosierte oder hyalinisierte Fibroadenom eine abgeschlossene, zum Stillstand gekommene Gewebeumbildung. Mit dem Wort Mischtyp wird ausgedrückt, daß ein bereits regressiv verändertes Fibroadenom erneut stimuliert wird.

3.32 Mastopathien

Die Mastopathien werden abhängig vom intraductalen Proliferationsgrad in drei Schweregrade untergliedert (PRECHTEL); desweiteren wird die bevorzugte Art der Dysplasie (progressiv bzw. hyperplastisch, regressiv oder gemischt progressiv-regressiv) berücksichtigt. Mastopathie I bedeutet, daß keine ungewöhnliche intraductale oder intralobuläre Epithelproliferation auffällig ist.

Mastopathie II sagt aus, daß eine intraductale/intralobuläre Epitheliosis ohne erkennbare Zellatypien besteht.

Mastopathie III beinhaltet eine Epitheliose mit mäßigen Atypien im Zellverband oder mäßigen Zell-Kern-Atypien bei noch erkennbarem duotonen Zellmuster.

Nicht eingeschlossen sind die gesteigert atypischen Epithelproliferate, die unter den Begriff des nicht-

infiltrierenden Carcinoms fallen.

3.33 Carcinome

Die Carcinome werden in Anlehnung an die WHO-Klassifikation in nicht-infiltrierende und infiltrierende Formen getrennt, bei letzteren wird auf zusätzlich intraductales Wachstum geachtet.

Die in der WHO-Nomenklatur als nicht weiter spezifizierte Carcinomgruppen werden nach dem Überwiegenden histologischen Tumortyp wie Adenocarcinom, solides oder scirrhöses Carcinom untergliedert; hinzu kommen die Sonderformen wie medulläres und schleimbildendes Carcinom.

Eine Aufschlüsselung nach dem Zell-Kern-Grading oder nach einem kombinierten histozytomorphologischen Grading ist nicht angewendet worden. Weiterhin ist kein Tumor-Staging berücksichtigt worden.

3.4 Röntgenauswertung

Die Beurteilung der Röntgenaufnahmen in Hinsicht auf Kalkschatten wird mit Hilfe eines Vergrößerungsglases und verstärkter Beleuchtung vorgenommen. Dabei war die pathologisch-anatomische Diagnose des zugehörigen Präparates nicht bekannt.

Die Mikroverkalkungen sind nach folgenden Merkmalen aufgeschlüsselt:

- a) Gruppenkalk in lockerer oder dichter Anordnung
- b) Einzelkalk fein oder grob
- c) Gruppenkalk und Einzelkalk in Kombination

Daneben wird die Strahlendichte der Verkalkung, ob kontrastreich bzw. kalkdicht oder kontrastarm bzw. nicht kalkdicht, festgehalten.

4.0 ERGEBNISSE

4.1 Population

Die simultanen histologischen und radiologischen Untersuchungen sind an 885 Tumorprobeexzisaten von 521 Frauen mit einem unklaren bzw. verdächtigen klinischen oder mammographischen Befund erfolgt.

Die jüngste Patientin ist 16 Jahre, die älteste 88 Jahre alt. Das Durchschnittsalter beträgt 47 Jahre. Die Alterskurve zeigt Normalverteilung (Abb. 1). Die zahlenmäßige und altersbezogene Verteilung der einzelnen Diagnosen ist ungleich.

521 Einzeldiagnosen sind festgestellt worden: 396 gutartige Veränderungen (76%) entsprechend 81 Fibroadenomen (15%) und 315 Mastopathien (61%) sowie 125 bösartige Veränderungen (24%) jeweils entsprechend Carcinomen. Für jede dieser Basisdiagnosen gibt es eine weitere Unterteilung (Abb. 2).

4.11 Fibroadenome

Die 81 Fibroadenome - das Durchschnittsalter der Frauen beträgt 40 Jahre - sind zunächst abhängig von der Struktur in sechs Untergruppen aufgesplittert worden. Die floriden Formen werden im Vergleich zu den fibrös-hyalinen Formen bei jüngeren Patientinnen gehäuft beobachtet (36 Jahre gegenüber 47 Jahre).

4.12 Mastopathien

Die 315 Mastopathiediagnosen - das Durchschnittsalter der Frauen beträgt 45 Jahre - sind zunächst in neun Untergruppen aufgegliedert worden, wobei als Gradmesser bei der abnormen Gewebeumbildung die Epitheliosis und der vorherrschende Umbauprozess diente. Dabei kommen insofern Altersunterschiede zum Vorschein, als

die einfache Mastopathie häufiger bei jüngeren Patientinnen (M I mit 44 Jahren) und die proliferierende Mastopathie im Mittel bei bereits etwas älteren Patientinnen (M II mit 49 Jahren und M III mit 51 Jahren) beobachtet werden.

4.13 Carcinome

Bei den 125 Carcinomen liegen 10% nicht-invasive und 90% invasive Formen vor. Das mittlere Lebensalter differiert hierbei um 9 Jahre (49 Jahre bei nicht invasivem und 58,0 Jahre bei invasivem Carcinom). Bei den in situ-Carcinomen ist zunächst auch berücksichtigt worden, welches Mastopathiebild (progressiv-regressiv) im Vordergrund stand.

Bei den invasiven Carcinomen ist neben dem Überwiegenden histologischen Tumortyp auch aufgenommen worden, ob eine rein invasive oder kombiniert intraductale und infiltrierende Ausbreitung vorgelegen hat. Dabei wird eine Ungleichheit bei der Bestimmung des Durchschnittsalters ermittelt. Patientinnen mit einem invasiven ductalen Carcinom sind im Mittel 55 Jahre und Patientinnen mit rein invasivem Carcinom im Mittel 60 Jahre alt und damit 5 Jahre älter.

4.2 Kalzifikationen

4.21 Histologie (Abb. 3 - 6)

In Anlehnung an die Einteilung nach HAMPERL erfolgt die Größenbewertung nach drei Ablagerungsformen:

- a) feingranuläre Kalkpartikelchen, kleiner als 0,5 mm
- b) grobgranuläre Kalkpartikelchen, zwischen 0,5 mm und 2,0 mm
- c) schollige bis korallenstockartige Kalkpartikel, größer als 2 mm.

Bei der qualitativen Auswertung wird zusätzlich berücksichtigt, in welchen Bestandteilen des Gewebeverbandes Verkalkungen vorgefunden werden. Schließlich wird semiquantitativ (schwach und stark positiv) auf die Intensität eingegangen, wobei lediglich für das Auge eindeutige Befunde als positiv angesehen werden.

Verkalkungen in der Brustdrüse können von Gefäßwand-einlagerungen abgesehen im Gangsekret, im Zelldetritus, in Epithelien und im Stroma beobachtet werden.

4.211 Fibroadenome

Die Gesamtzahl der 81 Fibroadenome weist in knapp 30% eindeutige Kalzifizierungen auf (24 von 81), wovon gut ein Fünftel (5 von 24) auf floride, knapp vier Fünftel (19 von 24) auf fibröse Formen entfallen.

Die floriden Fibroadenome zeigten in 13% Kalk, überwiegend in Epithelien und Ganglumina. Grobgranuläre Granula traten ebenso häufig auf wie die Kombination aus grobgranulären und scholligen Partikeln. Nur in einem Fall war interstitielles hyalinisiertes Bindegewebe schollig verkalkt.

Fibröse Fibroadenome verkalkten dreimal so oft (44%) wie floride Formen, wobei auch hier Ablagerungen in Epithelien und Ganglumina solche in nekrotischen Bezirken deutlich überwogen (3:1). Duktulusepithelien waren doppelt so häufig grobgranulär wie kombiniert kalzifiziert, während die Fibroadenomnekrosen zu jeweils 50% schollige bzw. kombinierte Kalkmuster aufwiesen.

4.212 Mastopathien

Die Häufigkeit der Verkalkungen bei den 315 Mastopathiediagnosen steht in Beziehung zu den einzelnen Subtypen. Die geringste Verkalkung mit 29% findet man bei der

einfachen hyperplastischen Mastopathie, während bei der einfachen regressiven Involutionsmastopathie in 33% eine positive Kossareaktion eindeutig ist. Die Mastopathien mit zusätzlicher intraductaler Epithelproliferation (proliferierende Mastopathie) weisen 44% bei Mastopathie II und 53% bei Mastopathie III Mikrokalk auf.

Das Kalkmuster war vom grobgranulären bzw. kombinierten Typ bestimmt, schollige Partikel waren bei Mastopathien nicht zu beobachten. Das Verhältnis grobgranulär zu kombiniert betrug 4:1 bei Mastopathie I, etwa 1:1 bei Mastopathie II und 1,5:1 bei Mastopathie III, bei den progressiven und gemischten Formen 2:1 sowie bei den regressiven Typen 4:1, was ein deutliches Überwiegen grobgranulärer Mikrokalzifikationen belegt. In jedem Fall waren die Kalkniederschläge in Epithelien und Ganglumina lokalisierbar, in 19 der 110 Befunde (17%) zusätzlich im Sekret dilatierter Gänge bzw. Zysten.

4.213 Carcinome

8 der 12 (67%) nicht-invasiven Carcinome haben im histologischen Schnittpräparat Mikrokalk, bei den zusätzlich invasiven Carcinomen haben 40 von 52 (77%) eindeutig Mikrokalk; bei den rein invasiven Tumoren tritt in mindestens 52% Kalk zum Vorschein.

Nicht-invasive Carcinome ließen die Kombination grobgranulärer und scholliger Partikel fast doppelt so oft erkennen wie grobgranulären Kalk allein (63% gegenüber 38%). Solitärkalk in scholliger Form trat in keinem Fall auf.

Sowohl die nicht-invasiven Tumoren als auch die zusätzlich invasiven Carcinome sowie die rein invasiven Wucherungen fielen durch folgende histologische Kalklokalisationen auf: Mikrokalzifikationen in Carcinomzellen, eventuell zusätzlich in Comedonekrosen, in der Lichtung von Drüsen- und Ausführungsgängen und/oder deren Epithe-

lien, sowie in Kombination gesunder und atypischer Gewebebezonen.

Von 8 nicht-invasiven Carcinomen zeigten 3 in Ductulusepithelien, 3 in Carcinomzellen bzw. Comedonekrosen und 2 in Kombination dieser Lokalisationstypen eine positive Kossa-Reaktion, wobei jedoch keine Korrelation zu einem bestimmten Kalkmuster herzustellen war. Die invasiven Formen mit zusätzlichem intraductalen Wachstum verhielten sich praktisch identisch, was die Art der Verkalkung betrifft. 58% kombinierte Kalkniederschläge stehen 32% grobgranulärem sowie nur 10% (4 von 40) ausschließlich scholligem Kalk gegenüber. Bei diesem Befund fallen vor allem die Carcinome vom Typ solidum simplex (32 von 40) ins Gewicht. 4 adenöse Geschwulste verkalkten je zur Hälfte grobgranulär bzw. kombiniert, 2 scirrhöse Carcinome nur in kombinierter Form und je ein medulläres sowie ein Gallertcarcinom ebenfalls ausschließlich in Kombination. In über der Hälfte (21 von 40) dieser ductal und invasiv wachsenden Carcinome verkalkten allein Carcinomzellen, in gut einem Drittel (14 von 40) kalzifizierten Tumorzellen zusammen mit gesundem Epithel und nur in 13% (5 von 40) fielen Mikroverkalkungen in normalen Läppchen oder Gängen, die unmittelbar an das Tumorgewebe grenzten oder in geringer Entfernung von diesem gelegen waren, ins Auge.

Die rein infiltrierenden Formen sind durch eine weitere Abnahme des kombinierten Kalkmusters (44%) gegenüber grobgranulären Kristallen (53%) gekennzeichnet. In nur einem Fall (3%) vom Typ solidum simplex stellte sich rein scholliger Kalk dar. Letzterer Carcinomsubtyp ist praktisch ausschlaggebend für das Gesamtverkalkungsmuster dieser Gruppierung, während die übrigen Subtypen keine schwerpunktmäßige Einordnung zuließen. 12 Carcinome der adenoiden Form verkalkten in etwa je zur Hälfte grobgranulär (5 von 12) bzw. kombiniert (7 von 12), ein einziges scirrhöses Carcinom kombiniert sowie

3 von 5 Gallert-Carcinomen grobgranulär bzw. kombiniert (2 von 5).

Medulläre Carcinome mit Mikrokalk waren nicht vorhanden.

Bei Betrachtung der Lokalisationen des Mikrokalks entfallen wiederum 50% (16 von 32) ausschließlich auf atypische Zellen. Die Kombination gesunder und atypischer Bezirke ist jedoch nur in gut 6% (2 von 32) nachzuweisen, der Anteil regelrechter Epithelien, die eindeutig Mikrokalk zeigen, steigt dagegen auf knapp 44% (14 von 32) an.

4.22 Paraffin-Gewebeblock

Mit der unter 3.1 angeführten Röntgenmethode kann eindeutiger Mikrokalk in unterschiedlicher Häufigkeit abhängig von der pathologisch-anatomischen Diagnose nachgewiesen werden. Die entsprechenden histologischen Schnittpräparate enthalten jeweils häufiger Kalk in lichtoptischer Betrachtung; die Übereinstimmung zwischen Histologie und Gewebeblock schwankt von der Diagnose unabhängig zwischen einem Viertel und einer Hälfte.

4.221 Fibroadenome

Die 81 untersuchten Gewebeblöcke mit der Diagnose Fibroadenom haben zehnmal (12%) Kalkpartikel erkennen lassen, welche sich zu 30% (3/10) auf floride und zu 70% (7/10) auf fibröse Formen verteilen.

Fibroadenome vom floriden Typ wiesen in 8% überwiegend kontrastarme feingranuläre Kalkpartikel (weniger als $5/\text{cm}^2$) auf. Das Durchschnittsalter der Patientinnen beträgt 36 Jahre.

Bei alten fibrösen bzw. hyalinisierten Fibroadenomen war überwiegend dichter Gruppenkalk (5 bis 10 Partikel/

cm²) sichtbar, gleichermaßen fein wie grob bzw. kalkdicht wie kontrastarm. Das Durchschnittsalter der Trägerinnen liegt bei 46 Jahren, die Verkalkungsintensität bei 54 Jahren.

4.222 Mastopathien

Die 253 einfachen Mastopathien (M I) haben in 9% (23/253), die 62 proliferierenden Mastopathien ohne (M II) und mit (M III) Atypien in knapp 19% (8/43) bzw. 21% (4/19) Mikrokalk im Röntgenbild des Paraffingewebeblockes zu erkennen gegeben.

Progressive und gemischte Mastopathien Grad I kalzifizieren nur zu knapp 5%, wobei sich durchwegs feiner, locker gruppierter Kalk im Röntgenogramm kontrastarm darstellen ließ.

Die als regressiv eingestuften Formen stellen röntgenologische Kalkäquivalente zweimal häufiger (11%) dar, fein zu grob im Verhältnis 2:1, die Kalkdichte verhält sich kongruent. Lockerer Gruppenkalk hält der dichten Anordnung die Waage.

In der Gruppe der Mastopathie Grad II zeigen nur die als progressiv und gemischt diagnostizierten Kalk im Röntgenogramm. Überwiegend feiner, kontrastarmer locker gruppierter Mikrokalk ist ebenso häufig wie in dichter Anordnung anzutreffen.

Mastopathie III ist durch eindeutige Verkalkungen von 25% im Röntgenbild bei progressiven und gemischten Typen sowie 14% bei regressiven Formen gekennzeichnet. Auch hier finden sich fast ausschließlich kontrastarme feingranuläre Muster in lockeren Gruppen.

Insgesamt ist die Gruppe der Mastopathien durch folgendes Bild gekennzeichnet:

Der Anteil röntgenologisch eindeutig erkennbarer Verkalkungen nimmt in Abhängigkeit zum Proliferationsgrad kontinuierlich zu, parallel dazu steigt das Durch-

schnittsalter von 44 Jahren bei Mastopathie I über 49 Jahre bei Mastopathie II und 51 Jahre bei Mastopathie III an.

Die Kalkniederschläge sind überwiegend feingranulär und kontrastarm, lockerer Gruppenkalk überwiegt die dichte Anordnung im Verhältnis 3:2. Einzelgranula sind fast ohne Ausnahme punktförmig rund und einheitlich, nur in drei Fällen dicht gruppiert zahlreicher Granula war eine gewisse Polymorphie festzustellen.

In jeweils 37% waren 0 - 5 sowie 6 - 10 Kalkteilchen, in nur 3% 11 - 15 und in knapp 23% über 15 Kalkteilchen pro Quadratzentimeter zu beobachten.

4.223 Carcinome

Das nicht-infiltrierende Carcinom weist in 17% (2/12), das invasive ductale Carcinom in 58% (30/52) und das rein invasive Carcinom in 18% (11/61) gut sichtbaren Mikrokalk im Gewebeblock auf.

Die beiden nicht infiltrierenden Carcinome sind gekennzeichnet durch polymorphe feine und grobe, kontrastreich durchgezeichnete Strukturen von hoher Zahl (30 bzw. über 50/cm²). Das mittlere Alter der Patientinnen beträgt 45 Jahre.

Dagegen beträgt das Durchschnittsalter der Patientinnen mit infiltrierend und intraductal wachsenden Neoplasien und präparateradiographisch eindeutig nachweisbarem Mikrokalk 51 Jahre. Locker gruppierte Kalzifikationen waren exakt ebenso häufig wie dicht gepackte Granula, kontrastarme und kontrastreiche zahlenmäßig identisch, nämlich jeweils 15 von insgesamt 30 Fällen. 20 von 30 Röntgenaufnahmen gaben den Kalk feingranulär und zumeist eher rund bis oval und eiförmig strukturiert wieder, wohingegen das restliche Drittel polymorphe, unregelmäßig geformte, z.T. längliche und gezackte Muster aufwies, welche stets die Kombination aus fein und grob, in zwei Fällen zusätz-

lich schollig, enthielten.

13% wiesen 0 - 5, 30% 6 - 10, 17% 11 - 15 und 40% mehr als 15 Partikelchen pro qcm auf, d.h. mehr als vier Fünftel enthielten mehr als 5 und mehr als die Hälfte der Röntgenogramme mehr als 10 kalkäquivalente Strukturen pro qcm.

Trägerinnen rein invasiver Carcinome mit Mikrokalk waren im Mittel um 9 Jahre älter (60 Jahre). Gruppenkalk in lockerer Formation nahm auf 36% ab, die dichte Anordnung überwog mit 64% deutlich, parallel dazu verhielt sich das Verhältnis kalkdichter und nicht kalkdichter Wiedergabe. Bis auf zwei Fälle, die feine und grobe Kalkschatten erkennen ließen, waren auf sämtlichen Radiogrammen nur feingranuläre Muster sichtbar, polymorph zu monomorph im Verhältnis 6:5. 0 - 5 Granula/cm² erschienen in 18%, 6 - 10/cm² in 28%, 11 - 15/cm² in 9% und über 15/cm² in 45% der Bilder. Wiederum waren pro Quadratzentimeter mehr als 5 Kalkschatten in über vier Fünftel und mehr als 10 Kalkschatten in über der Hälfte der Gewebeblöcke mit Röntgenstrahlen abzubilden.

5.0 DISKUSSION

5.1 Vorbemerkung zur Diagnose und Prognose des Mammacarcinoms

Der Leitfährte Mikrokalk (Hydroxylapatit und Trikalziumphosphat) im Radiogramm kommt bei der Auffindung von Mammacarcinomen im frühen Stadium überragende Bedeutung zu, da kein anderes Kennzeichen bislang bekannt ist, welches mit ausreichender Wahrscheinlichkeit auf einen noch nicht palpablen malignen neoplastischen Prozeß hinweist.

Das Mammacarcinom frühzeitig und damit in Hoffnung noch rechtzeitig zu erkennen ist Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie, deren Ziel es sein muß, das Leiden nicht nur vorübergehend zu lindern, sondern die Trägerin

von ihrem Leiden auf Dauer zu befreien.

Das Brustdrüsencarcinom ist in den europäischen Ländern wie in den amerikanischen Staaten mit der am häufigsten anzutreffende bösartige Tumor der Frau, der bereits bei geringer Größe zu Metastasierung neigt und damit als systemische Erkrankung einzustufen ist. Bei einer Primärtumorgöße von weniger als 10 mm werden in 18% regionale Lymphknotenmetastasen beobachtet (Abb. 7), eine Heilung durch chirurgische Therapie ist in diesem Stadium nicht mehr sicher. Gewöhnlich werden Carcinome erstmals durch Palpation entdeckt, haben in der Mehrzahl eine Größe von 10 - 35 mm erreicht und in 35% Metastasen gesetzt, ehe mit einer operativen und medikamentösen Therapie begonnen wird. Daraus wird verständlich, daß beispielsweise in Deutschland bei einem Drittel der Carcinomträgerinnen das Grundleiden zum Todesleiden wird. Will man eine Heilung auf Dauer bei den derzeitigen Therapiemöglichkeiten erreichen, sollte das Carcinom behandelt sein, ehe es eine Größe von 5 - 8 mm überschritten hat. Selbst dann bleibt ein kleiner Prozentsatz von Patientinnen mit fragwürdigem Therapiedauereffolg übrig.

Diese Zielsetzung mit Hilfe der Mammographie als einzig relevantes diagnostisches Hilfsmittel bleibt gegenwärtig ein Wunschgedanke, da wegen ökonomischer Bedenken (Kostennutzenanalyse) und der unentschiedenen Diskussion möglicher Strahlenschäden noch nicht zu erreichen ist, daß jede Person ab einem bestimmten Alter in wiederkehrenden Abständen geröntgt wird. Das Screening müßte in der 4. Lebensdekade mit einer Carcinominzidenz von etwa 20/100000/Jahr (Abb. 8) beginnen und unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Carcinomwachstums (von FOURNIER, 1985) innerhalb zweijähriger Abstände wiederholt werden. Nach Ansicht der europäischen Gruppe für Brustkrebsvorsorge (persönliche Mitteilung, 1985) besteht ein ansteigender Druck, wenigstens ein Vorsorgeprogramm auf die über 50jährigen Frauen auszurichten;

in der Altersgruppe um 50 Jahre ist die Inzidenz auf ca. 125/100000/Jahr angestiegen. Pilotstudien in Holland und Schweden zeigen, daß dann die Mortalität um ein Drittel gesenkt werden könnte, da mit Einsatz eines Mammographiemassenscreening die Durchschnittsgröße der Carcinome bei Erstentdeckung nicht mehr 20 mm wie bislang, sondern nur noch 10 mm betragen würde. Auch dann ist keineswegs eine überwiegende Mehrheit entdeckt, da sich nur ein Teil der Carcinome durch Mikrokalkifikationen und ebenfalls nur ein Teil durch charakteristische Strukturmerkmale zu erkennen gibt. Hinzu kommt in der angewandten Diagnostik, daß eine mögliche Kalzifizierung keine ausschließliche Eigentümlichkeit der Carcinomzellen bzw. des Carcinomgewebes ist, so daß differentialdiagnostische Überlegungen miteinzubeziehen sind (EGAN 1980, FISHER 1973, MILLIS 1976, MURPHY 1978).

5.2 Kalknachweis in der Radiologie bei Mammaerkrankungen

Die Angaben zur Häufigkeit von Verkalkungen in Carcinomen schwanken in der Literatur von 29 bis 63%:

EGAN	1960	45%
BLACK	1963	39%
LEVITAN	1964	29%
ZUCKERMAN	1965	63%
HAMPERL	1968	50%
GERSHON-COHEN	1970	40%
KOEHL	1970	62%
MILLIS	1976	63%

In simultanen histologischen und radiologischen Untersuchungen ist zu klären, wie häufig bei den einzelnen Brustdrüsenerkrankungen Kalzifikationen zu erwarten sind und wie charakteristisch das Kristallit für die jeweilige Erkrankung ist.

LEBORGNE (1951) beschrieb als erster postoperative Präparatediagramme, die als unmittelbare Kontrolle für den

Operationserfolg und für eine gezielte histologische Erstuntersuchung nützlich sind. In den nachfolgenden Untersuchungsreihen sind durch kritische Betrachtung und verbesserte Aufnahmetechnik bei Carcinomexzissaten im Mittel Mikrokalzifikationen in 42% bis 86% angegeben worden:

SHEPARD	1962	75%
LEVITAN	1964	58%
EGAN	1965	62%
BLACK	1965	42%
KOEHL	1970	62%
FISHER	1974	86%
eigene Werte	1976	34%

Der niedere Prozentwert bei BLACK and YOUNG (1965) resultiert aus der Auswertung von histologischen Routineschnitten ohne Aufarbeitung des gesamten Exzissates, womit nach KOEHL (1970) nur etwa zwei Drittel des tatsächlich darstellbaren Kalks beobachtet wird. In der eigenen Untersuchungsreihe (Abb. 9, 12) ist der Anteil aber noch deutlich niedriger, obgleich nicht nur der zur Histologie kommende Gewebeblock, sondern das Gesamt-exzissat nachgeröntgt worden ist. Der röntgenologisch nur in einem Drittel, histologisch jedoch in zwei Dritteln der Carcinome gefundene Mikrokalk ist einerseits damit erklärbar, daß nur eindeutig sicherer grobgranulärer und scholliger Kalk als positiv gewertet worden ist; andererseits hinken die Qualität der Aufnahmetechnik bei dem benutzten Gerät Faxitron (relativ großer Fokus 0,6 mm) und die Qualität der Entwicklung des Filmmaterials (schlechtere Auflösung des Materialprüffilms) dem Standard der üblicherweise in der Röntgenpraxis verwendeten Geräte nach. Bei den hohen Prozentzahlen von SHEPARD (1962) wird angezweifelt, ob wirklich alle dargestellten Partikel Kalkniederschlägen entsprachen. Auch die Röntgenergebnisse von FISHER (1974) sind anzuzweifeln, da sie deutlich über den vergleichbaren Histologiebefunden liegen, falls man nicht unterstellt, daß

von vornherein ein selektiertes Material (Fälle mit bereits präoperativ gesicherten Kalkspritzern) zur Auswertung gekommen sind. Die eigenen subtilen Auswertungen zeigen, daß ein hoher Prozentsatz von Mammacarcinomen (64%) histologisch mehr oder weniger reichliche Zell- und Detritusverkalkungen aufweist; aber nur in der Hälfte der Fälle ist der Kalkniederschlag ausreichend, um ohne jede Zweifel nach Ausschluß möglicher Artefakte im Präparateradiogramm von einem Carcinom mit Leitfährte Mikrokalk (34%) zu sprechen (Abb. 6, 12).

Die Assoziation gruppierten Mikrokalks mit Malignität (LEBORGNE, 1951) gab den Anstoß, auf die Partikelform zu achten, um herauszufinden, ob bei Carcinomen ein bestimmtes Erscheinungsbild typisch ist, da gutartige Gewebeveränderungen ebenfalls mit Kalkeinlagerungen einhergehen. MENGES (1976) faßte die für ein Carcinom seiner Meinung bedeutsamen Merkmale mammographisch imponierender Mikrokalkstrukturen folgendermaßen zusammen: Verkalkungen sind malignomsuspekt, wenn sie 1. streng lokalisiert, gruppenförmig, d.h. in einem gut definierbaren Bezirk des Drüsenkörpers in einer kleineren oder größeren Gruppe zusammenliegen oder linear angeordnet sind; 2. unregelmäßige, feinkörnige, eckige bzw. bizarre kristalline, polymorphe oder amorphe Formen zeigen, dabei aber nicht miteinander verschmolzen sind; 3. untereinander eine verschiedene Dichte aufweisen, wobei einige Verkalkungen typischerweise sehr zart und flau, andere hingegen relativ schattendicht sind; 4. unterschiedlich klein sind, wobei die Verkalkungen aber meist nur eine durchschnittliche Größe von etwa 0,5 - 1,5 mm haben.

Das erklärte Ziel ist nicht nur der Kalknachweis, sondern zusätzlich die Mikrokalkkonstellation, um eine Abgrenzung von gut- und bösartigen Prozessen zu ermöglichen und damit die Indikation zum operativen Eingriff

einzuschränken (LANYI, 1985).

Am häufigsten werden die Kalkstrukturen beim Mammacarcinom als punktförmig, als Salzkörnchen (LEBORGNE, 1951), als spikeartige Sandkörner (EGAN, 1965), als unregelmäßig geformt und bizarr (EGAN, 1965; HOFFKEN und LANYI, 1973; FRISCHBIER und LOHBECK, 1977), als Nadelform und kristallin (GERSHON-COHEN, 1960 und 1970), als bröckelig und tropfenförmig (HOEFFKEN und LANYI, 1973 und 1981, LANYI 1977 und 1985) beschrieben. Die Partikelstrukturen werden jedoch keineswegs einhellig als pathognomonisch für ein Carcinom angesehen.

Von Interesse ist in diesem Zusammenhang eine Mitteilung von KEPPLER (1979), daß Röntgenbeugungsanalysen ergaben, daß der Mikrokalk in Krebsfeldern Hydroxylapatit ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) enthält, während Mikrokalk in mastopathischen Bezirken vorzugsweise Calciumoxalat, sog. Weddellit ($\text{CaC}_2\text{O}_4\text{aq.}$) aufweist.

In einer ausführlichen Strukturanalyse von FRAPPART (1984) wird auf zwei Mikrokalzifikationstypen aufmerksam gemacht:

Typ I (bernsteinfarben, kristallin im Elektronenmikroskop, nur ein Kalziumgipfel in der Analyse) wird bei Mastopathien und Carcinoma lobulare in situ,

Typ II (weißlich, ovoid oder fusiform, zwei Gipfel mit Kalzium und Phosphat) bei intraductalen und invasiven Carcinomen (Adenocarcinom), aber auch bei gutartigen Veränderungen beobachtet.

Daraus wird der Schluß gezogen, daß es keine pathognomonisch gut- und bösartigen Mikrokalzifikationen gibt, daß jedoch der Nachweis von Weddellit ein Charakteristikum für eine gutartige Läsion oder ein Carcinoma lobulare in situ ist. Bei dem Carcinoma lobulare in situ erhebt sich die Frage, ob das Kalziumoxalat nur Ausdruck einer indirekten Fährte durch benachbarte Mastopathieverkalkung ist.

5.3 Kalknachweis in der Histologie (Fibroadenom, Mastopathie, Carcinom)

Der Schwerpunkt in der eigenen Studie ist auf die Frage ausgerichtet, mit welcher Häufigkeit Kalkpartikel bei den geläufigen Brusterkrankungen (Fibroadenom, Mastopathie, Carcinom) histologisch zu erwarten und bei Gebrauch einfacher Geräte postoperativ radiographisch sicher zu verifizieren sind, und welche diagnostische Wertigkeit ihnen zuzukommen hat.

Die besondere Verkalkungsneigung von Mammaläsionen liegt in der aktiven Kalziumsekretion, in der passiven Kalziumbindung und in der aktiven enzymatischen Zerstörung von Verkalkungsinhibitoren (SCHÄFER, 1985).

In benignen Läsionen mit Verkalkungen des Epithels und intraluminalen Sekrets sollen aktive sekretorische Vorgänge und nachträgliche Sekreteindickung gegenüber dystrophischer Verkalkung im Vordergrund stehen, während bei den Carcinomen vorwiegend eine passive Kalziumbindung in degenerativen und zur Nekrose neigenden Zellen angeschuldigt wird (BRANDT 1969, STEGNER 1972).

Eindeutiger Kalknachweis in der Histologie nach Anwendung der Kossa-Färbung gelingt grundsätzlich öfters als im Präparateradiogramm bei Benutzung des Faxitron 804 von Hewlett-Packard mit Agfa Memoray T-3-DW Filmmaterial.

KALKPARTIKEL	HISTOLOGIE	RADIOGRAPHIE
FIBROADENOM (n 81)	30%	12%
MASTOPATHIE (n315)	35%	11%
CARCINOM (n125)	64%	34%

Im mikroskopischen Bild sind bereits feingranuläre intrazytoplasmatische Verkalkungen sichtbar zu machen, während für die radiographische Darstellung eine Anhäufung verkalkter Zellen oder verkalkten Sekretes notwendig ist.

BARTH (1982) gibt an, daß Kalkablagerungen erst ab einer Größe von 0,2 mm erkannt werden können (eine Epithelzelle hat eine Größe von ca. 15 μ).

Kalziumpositive Bezirke sind in gezielten zytochemischen Untersuchungen noch deutlich ausgedehnter als bei der einfach zu handhabenden Kossa-Reaktion (SCHÄFER, 1985).

Kristallite im Brustdrüsengewebe sind keine ausschließliche Eigenheit des Carcinoms, wenngleich sie bevorzugt im Malignomfeld zum Vorschein kommen. Auch sind sie nicht so häufig, daß man bei der Abklärung eines Carcinoms nur darauf zu achten hätte. Erst mit Beachtung der Mikrokalkstruktur ist der richtige Leitweg gefunden, was für die prä-, nicht aber postoperative Diagnostik Relevanz hat. Die Carcinome neigen zellstoffwechselbedingt eher zur Verkalkung als Fibroadenome und Mastopathien und haben zudem im allgemeinen eine höhere Kalkdichte, so daß die Grauzone zwischen Histologiekalk und Radiogrammkalk kleiner ist.

Für die postoperative Stufendiagnostik ist die Aussage entscheidend, daß in der Histologie der ursprünglich durch Mikrokalk gekennzeichnete verdächtige Befund aufgefunden werden kann. Gelingt es histologisch nicht, entsprechende Kennzeichen zu sehen, hat man sich die Frage zu stellen, ob die verdächtige Region erfaßt worden ist. Die Qualifizierung des Kalks bleibt postoperativ hingegen ohne weitere wesentliche Bedeutung.

5.31 Fibroadenom

Fibroadenome werden nennenswert erst im Involutions- bzw. Residualstadium durch Kalkeinlagerung markiert (Abb. 3 - 5 und 10), wobei Epithelien und Sekretanreicherungen in Ductuluslichtungen betroffen sind. Floride mucopolysaccharidreiche Formen haben in nur 13%, alte fibrös-hyaline Formen in 44% histologisch sichtbaren Kalk (in entsprechenden Präparateradiogrammen 8% bzw. 16%).

ANASTASSIADES (1984) fand bei 100 Fibroadenomen ohne Subklassifizierung mikroskopisch in nur 19% Mikrokalk im Vergleich zur eigenen Serie mit 30%.

KALKNACHWEIS	HISTOLOGIE	RADIOGRAMM	MITTLERES ALTER
FA florid (n38)	13%	8%	36 Jahre
FA regressiv (n43)	44%	16%	47 Jahre

Zellverkalkungen, die als granulär einzustufen sind, werden zwar histologisch in über 50% bei den Fibroadenomen mit Kalknachweis beobachtet (Abb. 5); es ermangelt aber einer gruppenförmigen Verdichtung, um radiologisch entdeckt und gfs. mit einem Carcinom verwechselt zu werden. Bei alten Fibroadenomen ist dichter Gruppenkalk häufiger und damit im Radiogramm eher sichtbar. Typischer scholliger Kalk, der in gut 40% der kalkhaltigen Fibroadenome beobachtet wird, ist bei Carcinomen selten und dann erst im Spätstadium, wie in einem zentral sklerosierten und sekundär verkalkten Tumor zu sehen. Falsch negative Schlußfolgerungen werden durch weitere Beobachtungen hintangehalten, da sich das Fibroadenom wie ein Hamartom als Rundherd, das Carcinom gewöhnlich als Sternmuster zu erkennen gibt. Die seltenen medullären Carcinome, die wie Fibroadenome abgerundet sind, haben keinen scholligen Kalk.

Im Rahmen der Differentialdiagnose wird am ehesten das regressive Fibroadenom mit einem Durchschnittsalter der Patientinnen von 47 Jahren durch die Kalkfährte Probleme bereiten, zumal in 2 - 5% daraus Carcinome hervorgehen können (BÄSSLER). Es wird daher empfohlen, Fibroadenome bei Frauen über 40 Jahre vorsorglich zu exstirpieren. Der Nachweis von Gruppenkalk gibt dann eine gewisse Entscheidungshilfe, obgleich er primär nicht als Malignitätskriterium anzusehen ist.

5.32 Mastopathie

Im Gesamtkomplex Mastopathie findet man histologisch in 35% und in entsprechenden Präparateradiogrammen in 11% Kalkausfällungen (Abb. 3 - 5 und 11).

Bei ANASTASSIADES werden vergleichsweise bei 300 Mastopathiefällen nach Subgruppierung in 57% bei fibrozystischer Mastopathie und in 26% bei fibröser Mastopathie bzw. Fibrose der Mamma histologisch Mikrokalzifikationen angegeben.

Zur Verkalkung kommen ausschließlich Epithelzellen wie in atrophischen Lobuli, in Fibrose- und Adenosisfeldern (nur selten bei plumper Adenose) und intraluminale Sekret-niederschläge; schollige Kalziumpräzipitate wie bei alten Fibroadenomen fehlen.

Als besondere Eigenschaft ist hervorzuheben, daß bei proliferierenden Formen (intraductale Epithelproliferation) Verkalkungen auffallend häufiger anzutreffen sind. Die einfache Mastopathie (Grad I) zeigt histologisch in 32% und radiographisch in 9%, die proliferierende Mastopathie (Grad II und III) in etwa 50% histologisch und fast in der Hälfte davon ausreichend dicht gruppierten und damit radiographisch eindeutigen Kalk. Zusätzliche atypische Kalkmuster wie sie insbesondere LANYI (1985) für Carcinom -typisch beschrieben hat, sind in knapp 10% im Radiogramm mitunter zu beobachten. In fast einem Viertel wird dichter Gruppenkalk gefunden, der weitere differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber einem Carcinom bereiten kann.

KALKNACHWEIS		HISTOLOGIE	RADIOGRAMM	MITTLERES ALTER
MASTOPATHIE I	(n 253)	32%	9%	44 Jahre
MASTOPATHIE II	(n 43)	44%	19%	49 Jahre
MASTOPATHIE III	(n 19)	53%	21%	51 Jahre

Als praktische Folgerung für die präoperative Diagnostik kann gelten, daß auch bei nicht malignitätsverdächtigem gruppierten Mikrokalk im Mammogramm insbesondere bei Patienten im Klimakterium die Empfehlung zu einem exploratorischen operativen Eingriff im Sinne einer Tumorexzision auszusprechen ist, weil häufiger mit einer an das Carcinomalter heranrückenden proliferierenden Mastopathie, der im Mittel ein zwei- bis vierfach höheres Entartungsrisiko zugestanden werden muß (PRECHTEL), zu rechnen ist. Hinzu kommt, daß selbst bei sorgfältiger Beobachtung des gruppierten Mikrokalks in präoperativen Mammogrammen nicht palpabler tumoröser Zonen keine fehlerfrei signifikanten Unterscheidungen zwischen gut- und bösartigen Läsionen gewährleistet sind (COLBASSANI, 1982). Desweiteren ist im Rahmen der Differentialdiagnose von Bedeutung, daß die zystische Mastopathie keineswegs nur eine intraepitheliale Zellverkalkung aufweist, sondern auch durch Sekretverkalkung, wohl durch sekundär verkalkte desquamierte lipidhaltige Zellen, auffällig werden kann und damit u.U. im Röntgenbild nicht von den ductalen Carcinomen mit Detritusverkalkung im Hohlraumssystem unterscheidbar ist.

EGAN (1980) beobachtete in einer vieljährigen klinischen und radiographischen Bruststudie ähnlichen dichten Gruppenmikrokalk in nicht palpablen Läsionen bei 84% in Carcinomen und 54% in Mastopathien, woraus gefolgert wird, daß der Radiologe anhand des Kalkmusters nicht mit ausreichender Sicherheit eine bösartige Läsion von einer gutartigen abzugrenzen in der Lage ist.

5.33 Carcinom

Das Carcinom ist die Brustdrüsenerkrankung, die am ehesten Mikrokalk als Leitfährte aufzuweisen hat. In einer histologischen Subklassifizierung entsprechend der WHO-Typisierung zeigt sich eine wechselnde Neigung der Tumoren zur Verkalkung.

KALKNACHWEIS	HISTOLOGIE	RADIOGRAMM	MITTLERES ALTER
CA nicht-invasiv (n 12)	67%	17%	49 Jahre
CA invasiv (n 52)	77%	58%	55 Jahre
und intraductale Komponente			
CA invasiv (n 61)	52%	18%	60 Jahre

Der übereinstimmende Schwerpunkt der Verkalkung bei intraductaler Carcinomausbreitung im postoperativen Präparate-radiogramm wie in der simultanen Histologie (Abb. 12) hat einen realen diagnostischen Wert, der dazu beiträgt, die Krankheit früher zu diagnostizieren. Bei der formalen Genese des Mammacarcinoms ist davon auszugehen, daß die maligne transformierten und regellos wuchernden Zellklone keineswegs im Anfangsstadium obligat die Basalmembran durchbrechen und in das Stroma vorwuchern. Sie haben in einer nicht zu vernachlässigenden Häufigkeit die Eigenschaft, zunächst im Hohlraumsystem zu verbleiben, ehe ein Durchbruch mit Stroma- und Gefäßinvasion und damit eine mögliche konsekutive Metastasierung erfolgt. Die im Hohlraumsystem vorwuchernden Zellen haben keinen Anschluß zum Gefäßsystem und unterliegen regressiven Veränderungen mit besonderer Neigung zur dystrophischen Verkalkung, die so intensiv sein kann, daß ein nicht zu übersehendes Besenreisermuster mammographisch beeindruckt. Die Leitfährte Mikrokalk setzt sich dann sowohl aus verkalkten Zellen wie verkalktem Detritus zusammen und das Muster ist charakteristisch für eine intraductale Carcinomausbreitung. Einzige Verwechslungsmöglichkeit ist eine zur Verkalkung neigende Sekretstagnation im Milchgangsystem mit zusätzlicher Epitheldesquamation, ein gutartiges mastopathisches Bild.

Das klassische großzellige Milchgangcarcinom (Comedocarcinom), dessen Ursprung in großen Gängen zu finden ist, hat stets so reichlich verkalkte dissoziierte Zellen und grieselig verkalkten Detritus, daß es allein dadurch röntgenologisch nicht unentdeckt bleibt. Die Mehrzahl

der intraductalen Carcinome fällt jedoch nicht unter das zentripetal sitzende Comedocarcinom, geht von kleineren peripheren Gängen aus, sitzt tiefer und neigt weniger zur Nekrose und läßt sich damit weniger einfach entdecken.

Staub- und stippchenförmige Kalkniederschläge sind keine Eigenschaften, die nur auf intraductale Carcinomabschnitte zutreffen; sie sind in invasiven Carcinomregionen ebenfalls möglich. Die Verkalkung wird seltener sichtbar im Röntgenbild, weil im Gegensatz zum intraductalen Tumorabschnitt die räumliche Konzentration von verkalkten Zellen niedriger ist. Bisweilen erwecken nicht einmal die Tumorzellen, sondern vorbestehende verkalkte Parenchymzellen in größerer Menge innerhalb und neben der Tumorinvasion Aufmerksamkeit (10%). Die Intensität einer alleinigen nicht-carcinomatösen Zellverkalkung reicht nur selten aus, um radiologisch über diesen Umweg auf ein gleichzeitig vorliegendes Carcinom hingewiesen zu werden, obgleich histologisch in einem Drittel bei invasiven Carcinomen mit Mikrokalk neben Carcinomzellen auch normale Epithelzellen verkalkt sind. Die alleinige Epithelverkalkung ohne zusätzliche dichte Carcinomzellverkalkung birgt die Gefahr in sich, bei ausschließlicher Konzentration auf die Art des Mikrokalks einen falsch negativen Befund im Mammogramm zu erheben. MURPHY (1978) demonstriert in 18% Gruppenmikrokalk im Carcinom benachbarten Parenchym und in 27% kombinierte Kalzifikationen im Carcinom und nicht infiltrierten Parenchym; die entsprechenden Werte bei ROSES (1980) lauten 24% und 47%. Eine ungewöhnlich hohe Rate von Verkalkung im benachbarten Parenchym wird beim Carcinoma lobulare in situ mit 70% angegeben (KOEHL 1970, PRICE 1978), während das CLIS selbst kaum über die Leitfährte Mikrokalk zu entdecken ist.

Im ausgewerteten Untersuchungsgut weisen 52 von 113 invasiven Tumoren (46%) eine nicht nur invasive, sondern

zusätzlich deutliche intrakanalikuläre Zellausbreitung auf. Das Durchschnittsalter dieser Patientinnen liegt mit 55 Jahren um 5 Jahre niedriger als bei den Trägerinnen mit fast nur noch invasivem Carcinombild. Da das mittlere Alter der Frauen mit einem noch nicht invasiven Carcinom wiederum um 6 Jahre gegenüber den Frauen mit invasivem ductalen Carcinom vorgezogen ist, darf man daraus eine Schlußfolgerung zur Art der Ausbreitung und zum Verlauf ziehen. Bei zumindest der Hälfte der Mammacarcinome ist davon auszugehen, daß in einem ersten Schritt ein rein intraductales bzw. intralobuläres Wachstum vonstatten geht, ehe eine Invasion und Systemisierung nachfolgt. Unbekannt bleibt der Zeitfaktor im Umschlag des nicht-invasiven Carcinoms in das Invasionsstadium. Die rein invasiven Carcinome, deren Trägerinnen am ältesten sind, sind zum Teil Ausdruck eines zeitlich weit fortgeschrittenen Stadiums und nicht nur einer primär invasiven Tumorentwicklung. Hierbei muß in der Logik nicht gefordert werden, daß die Carcinome ohne intrakanalikuläre Komponente damit in der Regel die größten Tumoren sein müssen, da die Wachstumsgeschwindigkeit bei einmaleingesetzter Invasion von weiteren Merkmalen (histologisches und biochemisches Grading) und Einflüssen (Immunsystem) bestimmt wird. Entscheidend für die Praxis ist die Beobachtung, daß Mammacarcinome in ihrer frühen Entwicklung zunächst nur intraductal ausgebreitet sein können, gleichzeitig zu stärkerer Verkalkung neigen und damit radiologisch entdeckbar sind noch ehe ein ausgedehnteres invasives Tumorstadium erfolgt ist. Isolierte Mikrokalkgruppen in noch nicht palpablen Läsionen spiegeln in etwa einem Drittel einen Carcinomprozeß im frühen Stadium wider (MURPHY 1978, ROSES 1980).

Mit der Größe des Tumors korreliert die Häufigkeit der manifesten Metastasierung und Systemisierung der Erkrankung und mit ihr wiederum die Häufigkeit des Therapiemiß-

erfolges bezogen auf das Ziel Dauerheilung.

6.0 SCHLUSSFOLGERUNG

In einem mammographischen Screening darf, wie die gleichzeitigen radiographischen und histologischen Untersuchungsergebnisse ausweisen, damit gerechnet werden, daß bei einer qualifizierten Mehrheit (über 50%) das Mammacarcinom generell früher und damit auch häufiger in der präinvasiven Phase entdeckt wird.

Im eigenen Zahlenmaterial hat mindestens ein Drittel eine ausreichend markierte radiologische Kalkleitfährte, obgleich Röntgentechnik und Filmmaterial nicht optimal waren. Die Histologie weist aus, daß in zwei Drittel Carcinome über Kalzifikationen zu erreichen sind.

Darüber hinaus weist die Histologie aber auch aus, daß Hydroxylcalciumapatitpräzipitate nicht pathognomonisch für das Carcinom sind und differentialdiagnostisch an weitere Veränderungen des Brustdrüsenepithels (wie Mastopathie und Fibroadenom) bei Nachweis von Mikrokalk zu denken ist. Nur wenigen, ungewöhnlich geübten und kritisch betrachtenden Untersuchern wird es vorbehalten sein, allein an der Art der Kalkpartikel eine ausreichend sichere Aussage über die Dignität des durch Mikrokalk auffällig gewordenen Gewebeabschnittes geben zu können.

Mit dem Nachweis einer Kalkleitfährte, die zur früheren Tumorentdeckung führt, wird es aber gelingen, nicht nur die Letalität durch das Mammacarcinom zu senken, sondern auch die therapeutischen Maßnahmen wegen geringerer Tumorgroße bei Erstentdeckung weniger intensiv betreiben zu müssen, um ein lebenswertes Leben weiterhin zu ermöglichen. Demgegenüber lassen sich Mammacarcinome, die nicht zur sichtbaren Verkalkung neigen, erst in einer Zeit entdecken, in der sie meist bereits invasiv sind und wenigstens eine Größe von 5 - 10 mm (im Mittel jedoch 10 - 35 mm) erreicht haben.

Herrn Prof. Dr. med. K. Prechtel bin ich zu großem Dank verpflichtet für die Überlassung des Themas, seine unermüdliche Geduld und stete Aufgeschlossenheit bei der Betreuung dieser Arbeit, seine vielen hilfreichen Denkanstöße, wertvollen Ratschläge und die freundliche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

7.0 LITERATURVERZEICHNIS

ANASTASSIADES, O. Th., BOUROPOULOU, V., KONTOGEORGOS, G.,
and RACHMANIDES, M.:

Microcalcifications in benign breast diseases

A histological and histochemical study.

Path. Res. Pract. 178, 237-242 (1984)

BARTH, V. und PRECHTEL, K.:

Pathologie und Radiologie (Röntgendiagnostik und Thermographie)
der Brustdrüse,

in Handbuch der medizinischen Radiologie, Vol. XIX, Teil 2

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1982)

BÄSSLER, R.:

Pathologie benigner Erkrankungen der Mamma.

Sandorama 4, 21-31 (1984)

BLACK, J.W.:

X-ray diagnosis of diseases of the breast in relation to
mammography.

Proc. R. Soc. Med. 56, 767-770 (1963)

BLACK, J.W., and YOUNG, B.:

A radiological and pathological study of the incidence of
calcification in diseases of the breast and neoplasms of
other tissues.

Brit. J. Radiol. 38, 596-598 (1965)

BRANDT, G. und BÄSSLER, R.:

Pathomorphogenese experimenteller Verkalkungen in der
weiblichen Brustdrüse.

Virch. Arch. (Abt. A) Path.Anat. 348, 139-154 (1969)

COLBASSANI, H.J., Jr., FELLER, W.F., CIGTAY, O.S., and CHUN, B.:

Mammographic and pathologic correlation of microcalcification
in disease of the breast.

Surg. Gynec. Obst. 155, 689-696 (1982)

EGAN, R.L.:

Experience with mammography in tumor institution;
evaluation of 1000 studies.

Radiology 75, 894-900 (1960)

EGAN, R.L.:

Mammography.

Charles C. Thomas, Springfield, Illinois (1965)

EGAN, R.L., MCSWEENEY, M.B., and SEWELL, Ch.W.:

Intramammary calcifications without an associated mass
in benign and malignant diseases.

Radiology 137, 1-7 (1980)

FISHER, E.R., DOW, W.A., and POSADA, H.:

Correlation between specimen roentgenograms (mammograms)
and pathologic findings in breast disease.

Path. Ann., 453-471 (1973)

FISHER, E.R., POSADA, H., and RAMOS, H.:

Evaluation of mammography based upon correlation of
specimen mammograms and histopathologic findings.

Amer. J. Clin. Path. 62, 60-72 (1974)

FOURNIER v., D., HOEFFKEN, W., JUNKERMANN, H., BAUER, M.,
and KÜHN, W.:

Growth rate of primary mammary carcinoma and its metastases.

Early Breast Cancer, edited by J. Zander and J. Baltzer
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1985)

FRAPPART, L., BOUDEULLE, M., BOUMENDIL, J., HU CHI LIN,
MARTINON, I., PALAYER, C., MALLET-GUY, Y., RAUDRANT, D.,
BREMOND, A., ROCHET, Y., and FEROLDI, J.:

Structure and composition of microcalcifications in
benign and malignant lesions of the breast.

Hum. Path. 15, 880-889 (1984)

FRISCHBIER, H.J. und LOHBECK, H.V.:

Frühdiagnose des Mammakarzinoms.

G. Thieme-Verlag, Stuttgart - New York (1977)

GERSHON-COHEN, J.:

Atlas of mammography.

Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1970)

HAMPERL, H.:

Zur Frage der pathologisch-anatomischen Grundlagen der Mammographie.

Geburtsh. u. Frauenheilk. 28, 901-917 (1968)

HAMPERL, H.:

Beiträge zur pathologischen Anatomie der Mamma.

Geburtsh. u. Frauenheilk. 32, 25-27 (1972)

HOEFFKEN, W. und LANYI, M.:

Röntgenuntersuchung der Brust.

G. Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1973)

HOEFFKEN, W. und LANYI, M.:

Erkrankungen der Brustdrüse.

In: Lehrbuch der Röntgendiagnostik. (Hrsg.: SCHINZ, H.R., BAENSCH, W.E., FROMMHOLD, W., GLAUNER, R., UEHLINGER, E., WELLAUER, J.), Band II, Teil 2.

G. Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1981)

INGLEBY, H., and GERSHON-COHEN, J.:

Comparative anatomy pathology and roentgenology of the breast.
University of Pennsylvania Press, Philadelphia (1960)

KEPPLER, U. und NITSCHKE, D.:

Mikrokalk aus degeneriertem Gewebe der weiblichen Brust.

Naturwissensch. 66, 214 (1979)

KOEHL, R.H., SNYDER, R.E., HUTTER, R.V., and FOOTE, F.W.:
The incidence and significance of calcifications within
operative breast specimens.
Amer. J. Clin. Path. 53, 3-14 (1970)

LANYI, M.:
Differentialdiagnose der Mikroverkalkungen.
Radiologe 17, 213-216 (1977)

LANYI, M.:
Microcalcifications in the breast - a blessing or a curse?
A critical review.
Diagn. Imag. clin. Med. 54, 126-145 (1985)

LEBORGNE, R.:
Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography.
Calcifications in carcinoma.
Amer. J. Roentgen. 65, 1-11 (1951)

LEVITAN, L.H., WITTEN, D.M., and HARRISON, E.G.:
Calcification in breast diseases: mammographic-pathologic
correlation.
Amer. J. Roentgen. 92, 29-39 (1964)

MENGES, V., FRANK, P. und PRAGER, P.:
Zahlenmäßige Zunahme von Mikroverkalkungen, ein wichtiges
röntgendiagnostisches Kriterium für das okkulte Mammarkarzinom.
Fortschr. Röntgenstr. 124, 372-378 (1976)

MILLIS, R.R., DAVIS, R., STACEY, A.J., and PHIL, M.:
The detection and significance of calcifications in the
breast: a radiologic and pathologic study.
Brit. J. Radiol. 49, 12-26 (1976)

MURPHY, W.A., and De SCHRYVER-KECSKEMETI, K.:
Isolated clustered microcalcifications in the breast:
radiologic-pathologic correlation.
Radiology 27, 335-341 (1978)

PRICE, J.L., and GIBBS, W.M.:
The relationship between microcalcification and in situ
carcinoma of the breast.
Clin. Radiol. 29, 447-452 (1978)

PRECHTEL, K. und PÖSCHL, M.:
Erläuterungen zur Morphologie der Mastopathie und der
Mammaverkalkungen für die Röntgenuntersuchung der Mamma.
Fortschr. Röntgenstr. 118, 455-466 (1973)

PRECHTEL, K. und GEIGER, G.:
Langzeitbeobachtung von Frauen mit biotisch
gesicherter Mastopathie.
Dtsch. med. Wschr. 110, 1883-1888 (1985)

ROSES, D.F., HARRIS, M.N., GORSTEIN, F., and GUMPORT, S.L.:
Biopsy for microcalcification detected by mammography.
Surgery 87, 248-252 (1980)

SCHÄFER, H.J.:
Zytochemische und röntgenmikroanalytische Untersuchungen zur
Mikrokalkentwicklung in der Mamma.
Verh. dtsch. Ges. Path. 69, 380-385 (1985)

SHEPARD, T.J., CRILE, G., and STRITTMATTER, W.C.:
Roentgenographic evaluation of calcifications seen in
paraffin block specimens of mammary tumors.
Radiology 87, 967-969 (1962)

STEGNER, H.E. und PÄPE, C.:
Beitrag zur Feinstruktur der sog. Mikrokalzifikation
in Mammatumoren.
Zbl. allg. path. Anat. 115, 106-112 (1972)

ZUCKERMAN, H.C.:

Mammography in the diagnosis of cancer of the breast.

In: ARIEL, I.M.: Progress in clinical cancer, Vol. I, 185-212
Grune and Stratton Inc. (1965)

ALTERSKLASSEN (Jahre)	FALLZAHL		KUMULATION (%)
	n	%	
16-25	24	4,6	4,6
26-35	73	14,0	18,6
36-45	147	28,2	46,8
46-55	157	30,1	76,9
56-65	67	12,9	89,8
66-75	40	7,7	97,5
76-85	12	2,3	99,8
86-95	1	0,2	100,0
16-95	521	100,0	

Abb. 1a
Population mit Altersverteilung

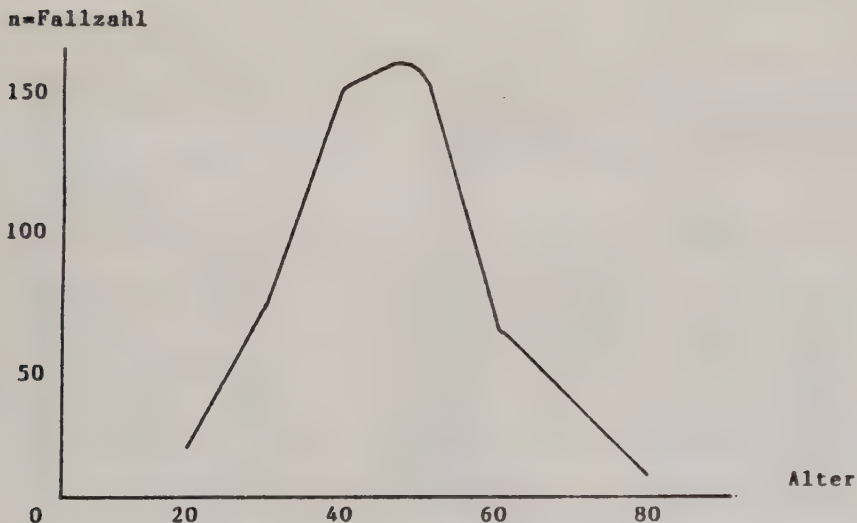


Abb. 1b
Graphik zu Abb. 1a

DIAGNOSE

FALLZAHL

MITTLERES
ALTER

FIBROADENOM (n 81, 40 Jahre)

intracanaliculär	florid	19	40
intracanaliculär	hyalinisiert	11	46
intracanaliculär	rezidivierend	11	50
pericanaliculär/gemischt	florid	19	31
pericanaliculär/gemischt	hyalinisiert	17	37
pericanaliculär	rezidivierend	4	53

MASTOPATHIE (n 315, 45 Jahre)

M I	hyperplastisch	50	39
M I	regressiv	168	46
M I	gemischt	35	42
M II	hyperplastisch	12	46
M II	regressiv	16	51
M II	gemischt	15	50
M III	hyperplastisch	5	53
M III	regressiv	7	54
M III	gemischt	7	46

CARCINOM in situ (n 12, 49 Jahre)

mit hyperplastischer Mastopathie	3	46
mit regressiver Mastopathie	7	52
mit gemischter Mastopathie	2	43

CARCINOM invasiv (n 113, 58 Jahre)

adenosum	ductal + invasiv	7	51
solidum simplex	ductal + invasiv	39	55
scirrhusum	ductal + invasiv	3	64
medullare	ductal + invasiv	1	43
gelatinosum	ductal + invasiv	2	67
adenosum	invasiv	20	60
solidum simplex	invasiv	30	57
scirrhusum	invasiv	3	67
medullare	invasiv	3	66
gelatinosum	invasiv	5	75

Abb.2

Aufschlüsselung der Einzeldiagnosen mit mittlerem Lebensalter

DIAGNOSE	FALLZAHL	KALK	KALK
		Histologie	Röntgen
FIBROADENOM	81	24 (30%)	10 (12%)
florid	38	5 (13%)	3 (8%)
fibrös	43	19 (44%)	7 (16%)
MASTOPATHIE	315	110 (35%)	35 (11%)
hyperplastisch + gemischt	124	47 (38%)	15 (12%)
regressiv	191	63 (33%)	20 (10%)
M I hyperpl.+ gemischt	85	25 (30%)	4 (5%)
M I regressiv	168	56 (33%)	19 (11%)
M II hyperpl.+ gemischt	27	15 (55%)	8 (30%)
M II regressiv	16	4 (25%)	- -
M III hyperpl.+ gemischt	12	7 (58%)	3 (25%)
M III regressiv	7	3 (43%)	1 (14%)
CARCINOM	125	80 (64%)	43 (34%)
CARCINOM in situ	12	8 (67%)	2 (17%)
CARCINOM ductal + invasiv	52	40 (77%)	30 (58%)
adenosum	7	4 (57%)	3 (43%)
solidum simplex	39	32 (82%)	25 (64%)
scirrhusum	3	2 (67%)	1 (33%)
medullare	1	1 (100%)	1 (100%)
gelatinosum	2	1 (50%)	- -
CARCINOM invasiv	61	32 (52%)	11 (18%)
adenosum	20	12 (60%)	4 (20%)
solidum simplex	30	14 (47%)	5 (17%)
scirrhusum	3	1 (33%)	- -
medullare	3	- -	- -
gelatinosum	5	5 (100%)	2 (40%)

Abb.3

Häufigkeit von histologischem und röntgenologischem Kalknachweis
unter Berücksichtigung der pathologisch anatomischen Diagnose

DIAGNOSE**KALKNACHWEIS****Röntgen - Histologie**

FIBROADENOM	10 / 24 (42%)
florid	3 / 5 (60%)
fibrös	7 / 19 (37%)
MASTOPATHIE	35 / 110 (32%)
M I	23 / 81 (28%)
M II	8 / 19 (42%)
M III	4 / 10 (40%)
CARCINOM	43 / 80 (54%)
CARCINOM in situ	2 / 8 (25%)
CARCINOM ductal + invasiv	30 / 40 (75%)
CARCINOM invasiv	11 / 32 (34%)

Abb.4

Quote des röntgenologisch eindeutig nachweisbaren Kalkes
im Vergleich zum im histologischen Bild gesicherten Kalk

DIAGNOSE	FALLZAHL	VERKALKUNGSARTEN		
		granulär	schollig	kombiniert
FIBROADENOM	24	13 (54%)	3 (12%)	8 (33%)
florid	5	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)
fibrös	19	11 (58%)	2 (10%)	6 (32%)
MASTOPATHIE	110	81 (74%)	- -	29 (26%)
M I	81	65 (80%)	- -	16 (20%)
M II	19	10 (53%)	- -	9 (47%)
M III	10	6 (60%)	- -	4 (40%)
CARCINOM	80	33 (41%)	5 (6%)	42 (52%)
CARCINOM in situ	8	3 (37%)	- -	5 (62%)
CARCINOM ductal + invasiv	40	13 (32%)	4 (10%)	23 (57%)
adenosum	4	2 (50%)	- -	2 (50%)
solidum simplex	32	11 (34%)	4 (12%)	17 (53%)
scirrhosum	2	- -	- -	2 (100%)
medullare	1	- -	- -	1 (100%)
gelatinosum	1	- -	- -	1 (100%)
CARCINOM invasiv	32	17 (53%)	1 (3%)	14 (44%)
adenosum	12	5 (42%)	- -	7 (58%)
solidum simplex	14	9 (64%)	1 (7%)	4 (28%)
scirrhosum	1	- -	- -	1 (100%)
medullare	-	- -	- -	- -
gelatinosum	5	3 (60%)	- -	2 (40%)

Abb.5

Aufgliederung der Kalkformen im histologischen Bild

DIAGNOSE

KALKLOKALISATION - HISTOLOGIE

	Carcinomzellen	Epithelien	Kombination
--	----------------	------------	-------------

CARCINOM	40	22	18
CARCINOM in situ	3	3	2
CARCINOM ductal + invasiv	21	5	14
CARCINOM invasiv	16	14	2

Abb.6a

Kalklokalisation im histologischen Bild

DIAGNOSE

KALKNACHWEIS - RÖNTGEN

	Carcinomzellen	Epithelien	Kombination
--	----------------	------------	-------------

CARCINOM	31	-	12
CARCINOM in situ	2	-	-
CARCINOM ductal + invasiv	20	-	10
CARCINOM invasiv	9	-	2

Abb.6b

Röntgenologischer Kalknachweis bezogen auf die histologischen Kalklokalisationen in Abb.6a

DIAGNOSE

KALKNACHWEIS - RÖNTGEN / HISTOLOGIE

	Carcinomzellen	Epithelien	Kombination
--	----------------	------------	-------------

CARCINOM	75 %	-	67 %
CARCINOM in situ	67 %	-	-
CARCINOM ductal + invasiv	95 %	-	71 %
CARCINOM invasiv	56 %	-	100 %

Abb.6c

Quote des röntgenologisch sicher nachweisbaren Kalkes im Vergleich zur Histologie

PRIMÄRTUMOR	FALLZAHL	LK-METASTASEN
pTIS	17 5%	(0/ 17) -
pT1 - 9 mm	22 6%	(4/ 22) 18%
pT1 10 - 19 mm	78 23%	(19/ 78) 24%
pT2 20 - 34 mm	104 31%	(48/104) 46%
pT2 35 - 50 mm	22 6%	(14/ 22) 64%
pT3 > 50 mm	25 7%	(20/ 25) 80%
pT4 plurifokal Hautinfiltrat Thoraxinfiltrat	73 21%	(51/ 73) 70%
gesamt	341=100%	

Abb.7

Häufigkeit von axillären LK-Metastasen in Abhängigkeit
zur Größe des Mammacarcinoms
(Pathologie Starnberg, 1978 - 1980)

INZIDENZ

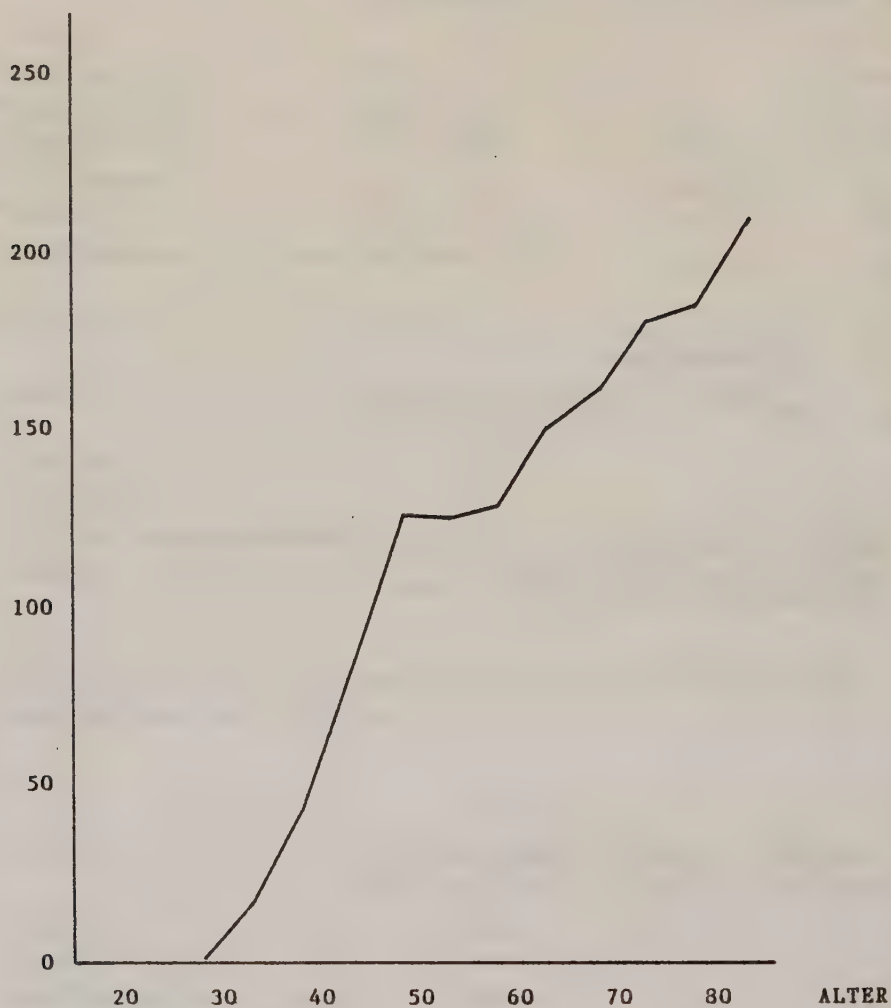
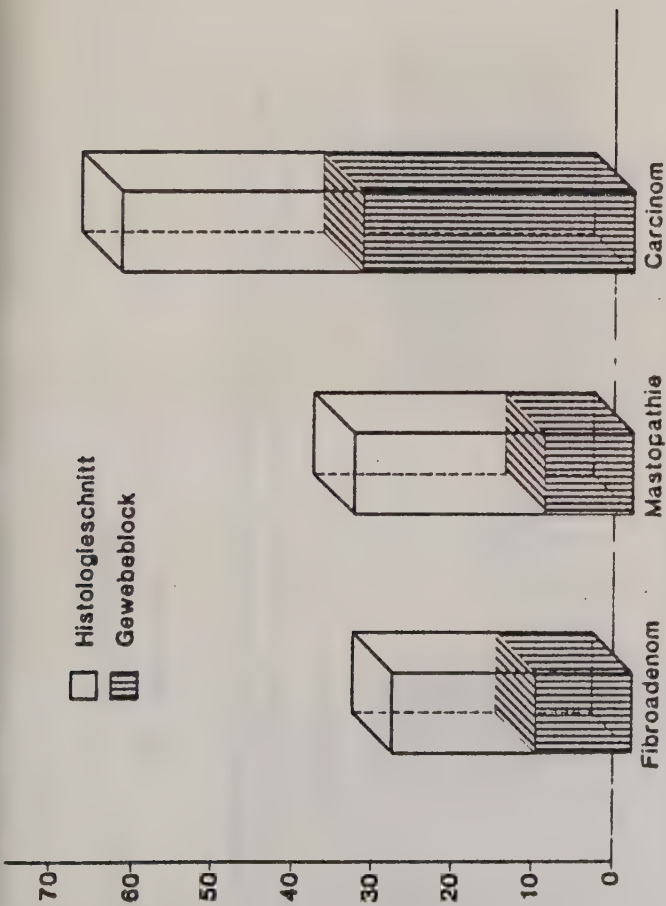


Abb.8

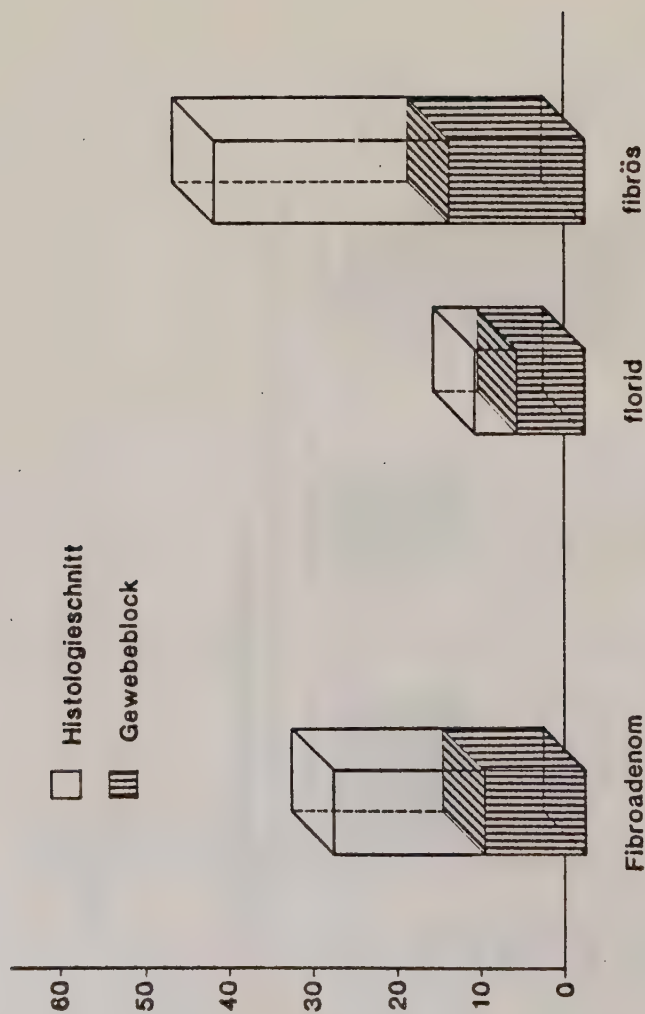
Inzidenzrate des Mammacarcinoms

(Statistik des Hamburgischen Staates, 1959 - 1979, Heft 137)

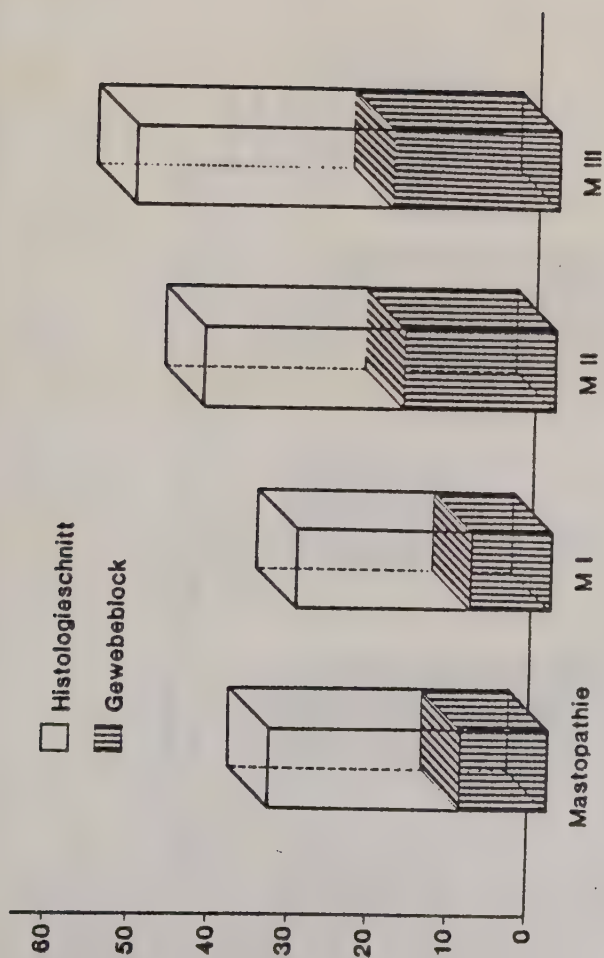


Häufigkeit von Kalknachweis in simultanen histologischen und röntgenologischen Untersuchungen

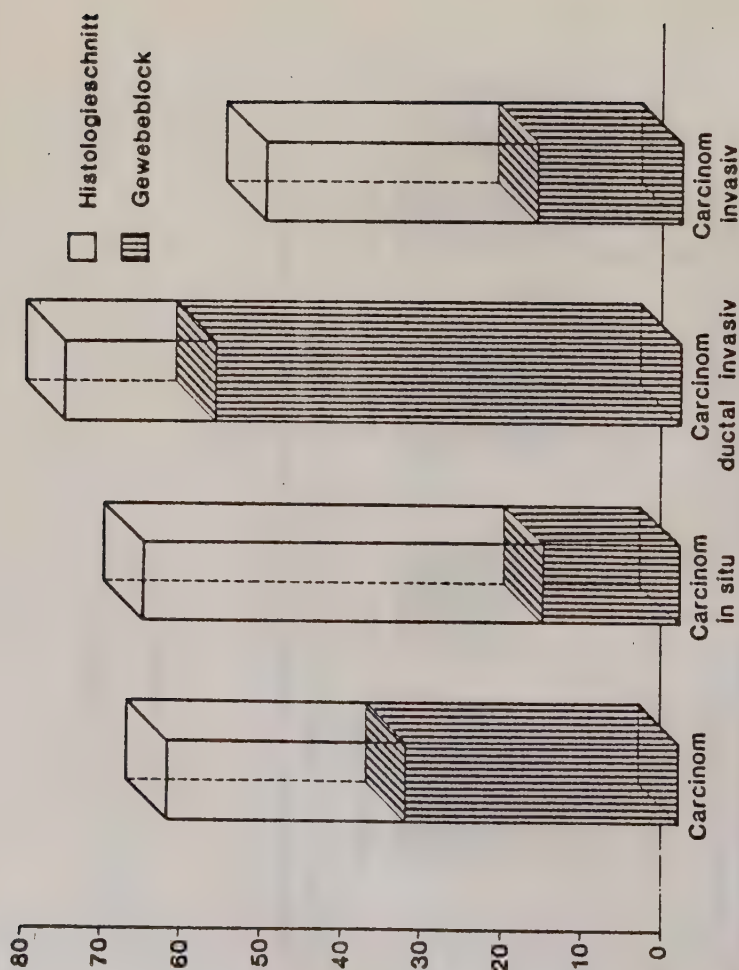
Abb. 9



Häufigkeit von Kalknachweis in simultanen histologischen und röntgenologischen Untersuchungen bei Fibroadenomen der Mamma



Häufigkeit von Kalknachweis in simultanen histologischen und röntgenologischen Untersuchungen bei Mastopathien der Mamma



Häufigkeit von Kalknachweis in simultanen histologischen und röntgenologischen Untersuchungen bei Carcinomen der Mamma

LEBENS LAUF

14. September	1954	Geboren als Sohn des Internisten Dr. med. Herbert Angster und der Ärztin Dr. med. Henriette Angster, geb. König
September	1960	Eintritt in die Grundschule am Canisiusplatz in München
September	1964	Eintritt in das Humanistische Ludwigs- Gymnasium in München
Juni	1973	Abitur in München
November	1973	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
August	1975	Ärztliche Vorprüfung
August	1976	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März	1979	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April	1980	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai	1980	Mündlicher Teil der Ärztlichen Prüfung
Mai	1980	Approbation
September	1980	Arbeitsbeginn als Assistenzarzt am Institut für Anästhesiologie der Universität München, Klinikum Großhadern
September	1985	Anerkennung als Anästhesist

